

Isolement, détermination structurale et configuration absolue de l'almadioxyde¹

M. Aknin^a, A. Ahond^b, A. Chiaroni^b, C. Poupat^b, C. Riche^b et J.-M. Kornprobst^a

^aDépartement de Chimie, Faculté des Sciences, Université Cheikh Anta Diop de Dakar,
Dakar (Sénégal)

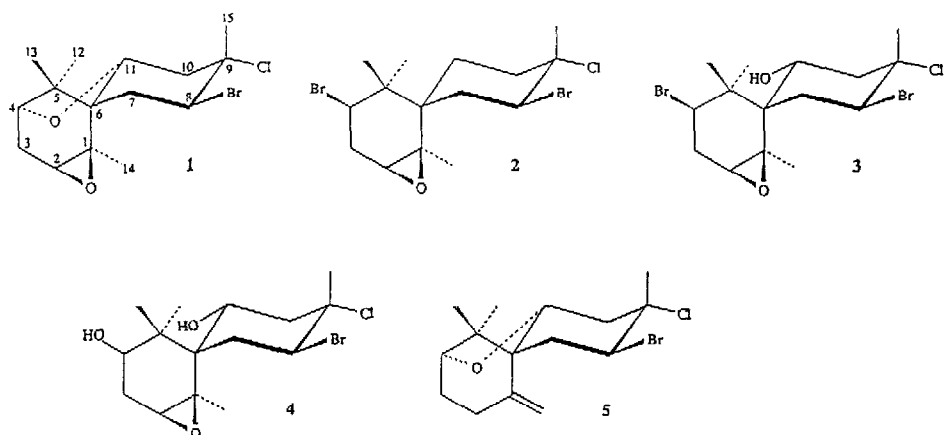
^bInstitut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex (France)

Abstract : The new halogenated chamigrene 1, the almadioxyde, has been isolated from the Senegalese variety of Laurencia intricata. Its structure and absolute configuration have been determined on the basis of its spectral properties and by X-Ray analysis.

Dans l'ordre des Rhodophycées (algues rouges), le genre Laurencia (Céramiale, Rhodomélacée) est actuellement le seul qui ait conduit à un grand nombre de sesquiterpènes halogénés ayant le squelette du chamigrène², également isolés de certains Mollusques herbivores du genre Aplysia³ qui consomment souvent les Laurencia. La description récente de nouveaux chamigrènes isolés des espèces L. obtusa et L. scoparia⁴ nous incite à présenter ici le nouveau dérivé 1, extrait de la variété sénégalaise de Laurencia intricata, déjà connue par ailleurs pour contenir plusieurs autres types de sesquiterpènes halogénés⁵.

L'algue a été récoltée à la pointe des Almadies, à quelques kilomètres au nord de Dakar, sur des rochers exposés aux vagues. Les algues sont soigneusement triées, séchées à l'air et extraites en continu (Soxhlet) par le mélange azéotropique MeOH/CHCl₃ (12,5 - 87,5 v/v ; Eb = 53,5°C). L'extrait brut est ensuite soumis à une série de chromatographies sur colonne de silice (Kieselgel Merck) avec des éluants de polarité croissante. Le composé 1 est élué par le benzène après l'époxyde 2, déjà décrit⁶. Ses caractéristiques sont les suivantes : solide cristallisé, F = 206°C (CH₂Cl₂/C₆H₁₂ - Kofler corrigé) ; [α]_D + 4° (c = 0,7, CHCl₃). La structure 1 a été établie à l'aide des données spectroscopiques par comparaison avec les structures voisines 2⁶, 3⁷, 4⁴ et 5⁸.

Le spectre IR (CHCl₃) présente des bandes d'absorption révélant la présence possible d'un hétérocycle oxygéné (1080, 1040, 980 cm⁻¹), celle d'un époxyde (840 cm⁻¹, intense), et d'halogènes (660, 620 et 600 cm⁻¹). La spectrométrie de masse par ionisation chimique



(isobutane) montre trois pics à m/z 349, 351 et 353 (MH^+) compatibles avec la formule brute $C_{15}H_{22}O_2$ ^{79}Br ^{35}Cl ($M = 348$) et les fragments à m/z 313,315 ($MH^+ - HCl$), 235 ($MH^+ - ^{79}Br - ^{35}Cl$) et 217 ($MH^+ - BrCl - H_2O$). Les données de la RMN du proton et du carbone 13 sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Composé 1 : RMN du 1H et du ^{13}C

| C/H | δ (ppm) | RMN du 1H | | | RMN du ^{13}C |
|------------|----------------|--------------|-------|-------------|-----------------|
| | | int. | mult. | J(Hz) | |
| 1 | | | | | 61,40 |
| 2 | 2,80 | 1H | dd | 5 ; 2 | 57,60 |
| 3 α | 2,02 | 1H | ddd | 16 ; 5 ; 3 | 53,20 |
| 3 β | 2,20 | 1H | dd | 16 ; 2 | |
| 4 | 3,76 | 1H | m | W 1/2 = 8 | 83,75 |
| 5 | | | | | 47,30 |
| 6 | | | | | 49,65 |
| 7 ax. | 2,06 | 1H | dd | 14 ; 12,5 | 34,75 |
| 7 éq. | 2,52 | 1H | dd | 14 ; 6 | |
| 8 | 5,07 | 1H | dd | 12,5 ; 6 | 60,05 |
| 9 | | | | | 70,45 |
| 10 ax. | 2,72 | 1H | dd | 14 ; 13 | 31,80 |
| 10 éq. | 2,61 | 1H | dd | 14 ; 4 | |
| 11 | 4,02 * | 1H | dd | 13 ; 4 | 77,40 * |
| 12 | 1,13 * | 3H | s | | 21,95 * |
| 13 | 1,28 * | 3H | s | | 29,60 * |
| 14 | 1,57 | 3H | s | | 29,10 * |
| 15 | 1,85 | 3H | s | | 28,45 * |

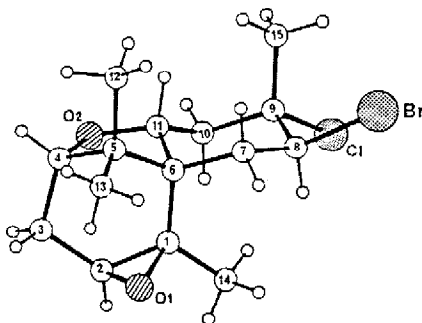
RMN 1H (400 MHz) : $CDCl_3$, TMS ; RMN ^{13}C (50,32 MHz) : $CDCl_3$, TMS ; (*) interchangeables.

Les signaux des carbones 8 (60,05 ppm) et 9 (70,45 ppm)⁹ ainsi que celui du proton 8 (5,07 ppm, dd, $J = 12,5$ et 6 Hz) sont caractéristiques du système chlore-brome trans diéquatorial en série chamigrène. Le doublet dédoublé à δ 2,80 ppm ($J = 5$ et 2 Hz) est caractéristique d'un proton en α d'un pont époxyde. Ce proton est couplé avec un seul des deux protons méthyléniques en 3 ($J = 5$ Hz) et également avec le proton oxyméthine en 4 ($J = 2$ Hz). Ceci est confirmé par l'irradiation du proton H-4 qui transforme le doublet

dédoublé du proton H-2 en un doublet ($J = 5$ Hz), révélant ainsi un couplage avec le proton H-3 α (système quasiplanaire en W formé par les atomes H-4, C-4, C-3, C-2 et H-2). Cet argument spectroscopique est conforté par l'étude d'un stéréomodèle Dreiding qui montre que le couplage ne peut avoir lieu qu'avec le proton H-3 α , l'angle dièdre H-2 C-2 C-3 H-3 β ayant une valeur très proche de 90°.

Les déplacements chimiques des carbones C-4 (83,75 ppm) et C-11 (77,40 ppm) sont très voisins de ceux des carbones analogues du dérivé 4⁴ (83,45 et 77,10 ppm) et du nidifocène 5⁸ (85,4 et 78,5 ppm). Par ailleurs, les déplacements chimiques des protons H-4 et H-11 sont en accord avec les valeurs correspondant respectivement à un proton équatorial et à un proton axial en α d'un pont oxyde⁸. Enfin, le spectre IR du composé 1 laisse penser qu'il n'y a pas de groupe hydroxyle dans la molécule ; par conséquent nous en déduisons que les carbones 4 et 11 sont reliés à des oxygènes d'éther et non à des oxygènes d'hydroxyle.

La confirmation de ces hypothèses a été obtenue par diffraction des rayons X sur un monocristal¹⁰. Une vue en perspective de la molécule montrant la configuration absolue de 1 est représentée ci-dessous. La conformation des différents cycles apparaît clairement.



Les composés 1, 2, 3 et 4 semblent être biogénétiquement apparentés. L'hydroxylation biologique en 11 du dérivé 2 conduirait à 3 qui, par substitution nucléophile en 4, ou, par substitution nucléophile interne conduirait aux composés 4 ou 1.

Remerciements. Nous tenons à remercier le Professeur Francis Magne (Université Paris VI) pour l'identification des échantillons de *L. intricata* et le Professeur William Fenical (Scripps Institution of Oceanography) pour ses commentaires.

Bibliographie

- (1) Partie III de la série : Métabolites halogénés des algues sénégalaises. Partie II, voir H. Sow, G. Combaut et J.-M. Kornprobst, Bulletin de l'I.F.A.N., 1982, 44, 28-38.
- (2) J.D. Martin et J. Darias in "Marine Natural Products Chemical and Biological Perspectives", Vol. I, P.J. Scheuer Ed., Academic Press, New York, 1978 Chap. 3 ; K.L. Erickson in P.J. Scheuer, ibid. Vol. V, 1983, Chap. 4 ; D.J. Faulkner, Natural Products Report, 1984, 1, 251-280 ; 1986, 3, 1-33 ; 1987, 4, 539-576.

- (3) C. Ireland, M.O. Stallard, D.J. Faulkner, J. Finer et J. Clardy, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2461-2465.
- (4) D.J. Kennedy, I.A. Selby et R.H. Thomson, *Phytochemistry*, 1988, 27, 1761-1766.
- (5) J.A. McMillan, I.C. Paul, R.H. White et L.P. Hager, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 2039-2042 ; R.H. White et L.P. Hager, *Phytochemistry*, 1978, 17, 939-941 ; S.B. Horsley, J.H. Cardellina II et J. Meinwald, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 5033-5035 ; J.H. Cardellina II, S.B. Horsley, J. Clardy, S.R. Leftow et J. Meinwald, *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 2675-2677. Voir aussi les articles cités en (2).
- (6) B.M. Howard et W. Fenical, *Tetrahedron Lett.*; 1975, 1687-1690 ; G. Combaut, L. Piovetti et J.-M. Kornprobst, *C.R. Acad. Sci. Série II*, 1984, 299, 433-435 ; C. Delorme, Diplôme d'Etudes Approfondies, Faculté des Sciences de Dakar, 1985.
- (7) M.L. Bittner, M. Silva, V.J. Paul et W. Fenical, *Phytochemistry*, 1985, 24, 987-989.
- (8) S.M. Waraszkiewicz, K.L. Erickson, J. Finer et J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 2311-2314.
- (9) J.J. Sims, A.F. Rose et R.R. Izac in "Marine Natural Products Chemical and Biological Perspectives", Vol. II, P.J. Scheuer Ed., Academic Press, New York, 1978 Chap. 5 ; A.G. Gonzalez, J.D. Martin, V.S. Martin et M. Norte, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2719-2722.
- (10) $C_{15}H_{22}O_2ClBr$. $M = 349,70$, système orthorhombique, $P2_1^2_1^2_1$, $Z = 4$; $a = 12,440(4)$, $b = 11,953(4)$, $c = 10,153(3)$ Å, $V = 1509,70$ Å³, $d_c = 1,54$, $\lambda(MoK\alpha) = 0,7107$ Å, $F(000) = 720$, $\mu = 28.07$ cm⁻¹. 2942 intensités hkl et hkl ont été enregistrées sur diffractomètre Philips PW1100, selon la technique $\theta - 2\theta$ jusqu'à $\theta = 25^\circ$. La structure a été résolue par les méthodes directes à l'aide du programme SHELXS86¹¹ et affinée en anisotropie par la technique des moindres-carrés, minimisant la fonction $\sum w(F_o - F_c)^2$. Les atomes d'hydrogène ont tous été repérés sur des séries de Fourier différence et introduits dans l'affinement à une distance de 1,0 Å de l'atome porteur, affectés d'un facteur de température isotrope équivalent à celui de cet atome.
- Dans ces conditions, la valeur du facteur R conventionnel est de 0.062, $wR = 0.099$ (avec $wR = [\sum w(F_o - F_c)^2 / \sum w F_o^2]^{1/2}$ et $w = 1/\sigma^2(F_o) + 0.04696 F_o^2$) calculé à partir des 2061 plans observés tels que $I > 2 \sigma(I)$.
- Afin d'établir la configuration absolue de la molécule, l'affinement de l'énantiomère a été entrepris. Les valeurs des facteurs R et wR convergent alors respectivement à 0.079 et 0.117, montrant que cette configuration ne peut être retenue.
- Ces calculs ont été conduits avec le programme SHELX76¹² contenant les facteurs de diffusion atomique. Les listes des coordonnées atomiques, des distances interatomiques et des angles de valence ont été déposées comme documents supplémentaires au Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), Angleterre.
- (11) G.M. Sheldrick (1986). SHELXS86. Program for crystal structure determination. Univ. of Göttingen, Federal Republic of Germany.
- (12) G.M. Sheldrick (1976). SHELX76. Program for crystal structure determination. Univ. of Cambridge, England.

(Received in France 28 November 1988)